

Revista Internacional de **Ciencias Podológicas**

ISSN-e: 1989-5151

<http://dx.doi.org/10.5209/RICP.56030>EDICIONES
COMPLUTENSE

Tratamiento de úlceras en el pie diabético. Revisión

Leticia Jiménez Blanco^{1*}

Fecha de recepción: 30 de noviembre de 2017 / Fecha de aceptación: 2 de marzo de 2017

Resumen. La Diabetes Mellitus se postula como una de las grandes epidemias del siglo XXI, siendo el pie diabético una de sus mayores complicaciones. **Objetivo:** Describir tratamientos novedosos que permitan la cura de úlceras diabéticas. **Metodología:** Búsqueda de artículos publicados en *Pubmed* y *Scielo* y repaso de la bibliografía disponible en la Universidad Rey Juan Carlos hasta el 3 de enero de 2016. **Resultados:** Han sido revisados el estándar de cuidado, terapias electrofísicas como las ondas de choque, la presión negativa tópica, el ozono o el oxígeno hiperbárico, factores de crecimiento y equivalentes de piel biológica, entre otros, en un total de doce artículos. **Discusión:** La ozonoterapia, la corriente continua de baja intensidad catódica, los sustitutos de piel de bioingeniería, el complejo ácido hialurónico-fibroblastos autólogos y Targeted son terapias beneficiosas. Las ondas de choque, la presión negativa y el oxígeno hiperbárico recibieron bajo nivel de evidencia. Se recomienda el uso de factores de crecimiento endógenos por encima de los locales. Dermagraft aparece en confrontación entre artículos. El desbridamiento quirúrgico es el más eficaz, pero la terapia con larvas (desbridamiento biológico) cada vez tiene mayor peso. En descarga, la férula o yeso de contacto total y la férula o yeso de contacto total instantáneo resultaron ser útiles. **Conclusiones:** Los tratamientos existentes para las DFU son múltiples. No existe un protocolo específico de actuación, se debe ajustar el tratamiento al paciente. Son precisos más ensayos que generen resultados homogéneos y comparables entre estudios.

Palabras clave: Úlcera de pie diabético; tratamiento; cuidado; terapia; cura.

[en]Treatment of Diabetic foot Ulcers: A review

Abstract. Mellitus diabetes has gained the title of epidemic of the 21st century, in which the diabetic foot is one its critics complication. **Objective:** To describe newfangled treatments which allow the cure of diabetic ulcerous. **Methods:** Research of articles published on "Pubmed" and "Scielo", as well as the review of the available bibliography on Rey Juan Carlos University unit January the 3rd 2016. **Results:** They have been revised the following techniques: The care standards, electromechanical therapies, such as shock waves, topical negative pressure, ozone or hiperbaric oxygen; growing factors and biological skin equivalents, amongst others; out of twelve articles. **Discussion:** the therapy based on ozone, low cathodic continuous flow, bio-ingeniering skin substitutes, hialuronic-fibroblasts autologous and Targeted are beneficial therapies. The shock waves, topical negative pressure and the hiperbaric oxygen received a low evidence level. The use of endogenous growing factors recommended above the locals. There is a confrontation in the articles about Dermagraft. Surgical debridement is the most efficient, but larval therapy (biological debridement) is become more relevant. In discharge, splint or total contact plaster and splint or instantaneous total contact plaster resulted useful. **Conclusions:** The existent treatments for UDF are various. There is not a specific action protocol, it must be adapted to the patient. More medical tests are required for homogeneous and comparable results to be generated amongst researches.

Key words: Diabetic foot ulcer; treatment; care; therapy; cure.

La autora declara no tener ningún tipo de interés económico o comercial.

Sumario: 1. Introducción. 2. Desarrollo. 3. Discusión. 4. Conclusiones. Bibliografía.

Cómo citar: Jiménez Blanco L. Tratamiento de úlceras en el pie diabético. Revisión. Rev. Int. Cienc. Podol. 2017; 11(2): 137-147.

¹ Graduada en Enfermería. Universidad Rey Juan Carlos.
E-mail: lety_2606@hotmail.com

* Dirección de correspondencia: C/Roma 6 1ª 4 28938 Móstoles (Madrid).

1. Introducción

1.1. Antecedentes y estado actual del tema

Definimos diabetes mellitus (DM) como un grupo de patologías metabólicas cuyo origen es la hiperglucemia, por descenso de la secreción, o de la función de la insulina, o ambas. La hiperglucemia crónica se vincula con la disfunción y el fallo de varios órganos, especialmente los ojos, riñones, nervios, corazón y grandes vasos (*American Diabetes Association*)^{1,2}.

Antiguamente, el término “diabetes mellitus” era descriptivo y agrupaba un conjunto de síntomas (poliuria, polidipsia y pérdida de peso) que predecía un curso infausto. En patología empieza a usarse en el siglo I d.C. por Areteo de Capadocia, que utiliza “diabetes” para referirse a la desmesurada eliminación de orina, el primer síntoma conocido².

La sintomatología típica de la DM incluye, poliuria, polidipsia y, a veces, polifagia y pérdida de peso. Existen complicaciones agudas como cetoacidosis diabética y síndrome hiperosmolar y, a largo plazo, retinopatía diabética, nefropatía, neuropatía periférica que puede dar lugar a úlceras en los pies y amputaciones, y la neuropatía autonómica².

Se puede dividir en dos grupos, diabetes tipo I (5-10% de los diabéticos), ocasionada por un déficit absoluto de producción de insulina, y diabetes tipo 2, la más prevalente (90-95% de todos los casos en Europa, Estados Unidos y Canadá)².

A día de hoy, esta enfermedad se perfila como una de las grandes epidemias del siglo XXI. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), “en 2014 la prevalencia mundial fue del 9% entre los adultos mayores de 18 años y se calcula que en 2012 fallecieron 1,5 millones de personas como consecuencia directa de la diabetes”³. “Se estima que para el año 2025 esta cifra podría ascender a 380 millones de personas con una prevalencia del 7,1%”^{2,4}. El pronóstico de la OMS para el año 2030 es de 366 millones de personas con diabetes en todo el mundo², proclamándose como la séptima causa de muerte³. Nos enfrentamos, por tanto, a un problema sanitario y socioeconómico de gran trascendencia para el mundo entero.

En España, la prevalencia de diabetes se sitúa entre el 6 y el 15% de la población general, alcanzándose tasas próximas al 25% en grupos

de población superior a los 70 años². Según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) se objetiva que un 5,39% de la población comprendida entre 16 y 64 años padece diabetes, de los cuales, un 7,1% son hombres y un 6,8% mujeres⁵.

Una de las complicaciones producidas por esta patología es el pie diabético, definido por la OMS como un síndrome en el que la presencia de neuropatía, isquemia e infección provocan daños tisulares o úlceras por leves traumatismos, que aumentan el riesgo de amputación⁶. “Las alteraciones del pie acumulan más hospitalizaciones que cualquier otra complicación de la DM con una morbilidad asociada considerable”⁴.

El desarrollo de úlceras por pequeñas lesiones y su subsiguiente infección, es la principal causa de amputación no traumática de miembros inferiores (MII)⁶. Cada año más de un millón de personas pierde una extremidad por esta causa. “La tasa de prevalencia de amputaciones varía entre 0,2 y 4,8% con una incidencia anual entre 46,1 y 936 por 100.000 personas”⁴. Entre el 40 y el 70% de las amputaciones no traumáticas de MII están vinculadas con diabetes, y hasta el 85% se producen por úlceras^{4,6}.

En conclusión, es de sumo interés incorporar a la práctica clínica ordinaria estrategias que incluyan prevención, educación de pacientes y personal sanitario, tratamiento multidisciplinario y evaluación continua de las úlceras. Tanto la OMS como la *International Diabetes Federation* (IDF) tienen como objetivo reducir a la mitad la tasa de amputaciones⁴.

No obstante, si la prevención no funciona y aparece una úlcera en el pie, se debe realizar una adecuada valoración considerando la extensión y profundidad, signos de inflamación e infección, presencia de alteraciones biomecánicas, neuropáticas y/o vasculares de las extremidades y evaluar si el paciente precisa ingreso hospitalario. De este modo se determina la gravedad de la infección y se propone un plan de tratamiento para eludir la mortalidad asociada⁶.

1.2. Pregunta de Investigación

¿Qué tratamientos utiliza enfermería en la cura de úlceras en pie diabético? Y ¿Cuáles son los tratamientos que se utilizan en la actualidad para el tratamiento de las úlceras del pie diabético?

2. Desarrollo

2.1. Metodología

Esta revisión bibliográfica se llevó a cabo mediante la búsqueda de artículos publicados en las bases de datos *Pubmed* y *Scielo* y revisando la bibliografía de la biblioteca de la Universidad Rey Juan Carlos hasta el 3 de Enero de 2016. Los términos de búsqueda utilizados fueron: *diabetic foot ulcer* OR *diabetic foot ulcers* / *treatment* OR *treating* / *care* OR *cares* / *therapy* OR *therapies* / *cure* OR *cures*; quedando combinados con las ecuaciones de búsqueda: “*diabetic foot ulcer*” AND *treatment** / “*diabetic foot ulcer*” AND *care** / “*diabetic foot ulcer*” AND *therapy** / “*diabetic foot ulcer*” AND *cure**. Los filtros utilizados fueron texto completo, estudio aleatorizado controlado (ECA), metaanálisis, actualizados en los últimos cinco años, seres humanos e idiomas inglés y español.

Los criterios de inclusión desarrollados son: ECA y/o metaanálisis o revisión sistemática en la que se utilicen ECA; calidad, pertinencia y evidencia de los documentos; acceso al texto completo; publicaciones entre 2014 y 2015; sujetos con diabetes mellitus y heridas crónicas no atribuibles a otras causas; intervenciones terapéuticas de curación, no prevención ni educación; idioma español o inglés.

Se localizaron un total de 67 artículos entre las diferentes bases de datos, se seleccionaron 23 mediante filtros y, finalmente, según los criterios de inclusión, fueron escogidos 12 artículos considerados válidos para la presente revisión.

En una primera búsqueda en la base de datos *PubMed* se seleccionó el artículo “*Diabetic foot ulcer: an evidence-based treatment update*”, una revisión sistemática en la que se utilizan ECA, de julio de 2014. En *Scielo* se encontraron cuatro artículos, de los cuales “*Beneficios de la intervención con ozonoterapia en pacientes con pie diabético neuroinfeccioso*” (ECA, Junio 2014) resultó incluido y los otros excluidos por no cumplir los criterios establecidos. Poco tiempo después, en *PubMed* se localizaron siete artículos, seleccionando cinco: “*Efficacy of shock wave therapy on chronic diabetic foot ulcer: a single-blinded randomized controlled clinical trial*” (ECA, Diciembre 2014); “*Effect of low-intensity direct current on expression of vascular endothelial growth*

factor and nitric oxide in diabetic foot ulcers” (ECA, Enero 2014); “*Randomised controlled clinical trial for autologous fibroblast-hyaluronic acid complex in treating diabetic foot ulcers*” (ECA, Noviembre 2014); “*The efficacy and safety of Grafix for the treatment of chronic diabetic foot ulcers: results of a multi-centre, controlled, randomised, blinded, clinical trial*” (ECA, Octubre 2014); “*Efficacy of topical recombinant human platelet-derived growth factor for treatment of diabetic lower-extremity ulcers: Systematic review and meta-analysis*” (Metaanálisis, Octubre 2014).

Posteriormente, en *PubMed*, con distintos términos de búsqueda se encontraron siete artículos, incluyendo: “*A systematic review of maggot debridement therapy for chronically infected wounds and ulcers*” (Metaanálisis, Agosto 2014); “*Increased growth factors play a role in wound healing promoted by noninvasive oxygen-ozone therapy in diabetic patients with foot ulcers*” (ECA, Junio 2014). Otra revisión de *PubMed* proporcionó un nuevo artículo, “*Evidence-Based Approach to Advanced Wound Care Products*”, una revisión en la que se utilizan ECA, actualizada en septiembre de 2015. En la última búsqueda realizada en *PuMed*, se localizaron tres textos: “*Targeted amino acid supplementation in diabetic foot wounds: pilot data and a review of the literature*” (ECA, Diciembre 2014) y “*A prospective, randomised comparative study of weekly versus biweekly application of dehydrated human amnion/chorion membrane allograft in the management of diabetic foot ulcers*” (ECA, Abril 2014) (Tabla 1).

2.2. Resultados

Se llevó a cabo una revisión de la bibliografía existente con la finalidad de obtener los tratamientos para las úlceras del pie diabético más novedosos y con mayor nivel de evidencia. Fueron revisados el estándar de cuidado (descarga y desbridamiento), terapias electrofísicas como las ondas de choque, la presión negativa tópica, el ozono o el oxígeno hiperbárico, factores de crecimiento y equivalentes de piel biológica, entre otros. A continuación, se resume brevemente cada uno de ellos en orden ascendente:

- a) “*Effect of low-intensity direct current on expression of vascular endothelial*

Tabla 1. Artículos incluidos.

Base de datos	Términos clave	Ecuación de búsqueda	Filtros	Número de documentos obtenidos	Criterios de selección	Documentos revisados INCLUIDOS
PubMed	<i>Diabetic foot ulcer treatment</i>	("diabetic foot"[MeSH Terms] OR ("diabetic"[All Fields] AND "foot"[All Fields]) OR "diabetic foot"[All Fields] OR ("diabetic"[All Fields] AND "foot"[All Fields] AND "ulcer"[All Fields]) OR "diabetic foot ulcer"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields])	Últimos 5 años Texto completo Humanos Inglés	1	Calidad y pertinencia. Revisión sistemática con ECA Acceso al texto completo (préstamo interbibliotecario) Actualizado julio 2014 Intervenciones terapéuticas de curación Idioma: Inglés	Braun LR, Fisk WA, Lev-Tov H, Kirsner RS, Isseroff RR. Diabetic foot ulcer: an evidence-based treatment update. <i>Am J Clin Dermatol.</i> 2014 Jul; 15(3):267-81.
Scielo	<i>Treatment diabetic foot</i>	Treatment* AND "diabetic foot"	2013,2014,2015	4 (3 excluidos + 1 incluido)	Calidad y pertinencia ECA Actualizado junio 2014 Intervenciones de curación Texto completo Idioma: Español	Álvarez Duarte H, Hernández Carretero J, Arpajón Peña Y, Gálvez Valcárcel JR, Reynaldo Concepción D, Jay Carbonell V.G. Beneficios de la intervención con ozonoterapia en pacientes con pie diabético neuroinfeccioso. <i>Revista Cubana de Angiología y Cirugía Vascular.</i> 2014 Jun; 15(1):12-21.
PubMed	<i>Diabetic foot ulcer treatment</i>	((("diabetic foot"[MeSH Terms] OR ("diabetic"[All Fields] AND "foot"[All Fields]) OR "diabetic foot"[All Fields] OR ("diabetic"[All Fields] AND "foot"[All Fields] AND "ulcer"[All Fields]) OR "diabetic foot ulcer"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields])) AND ((Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp]) AND "2010/11/18"[PDat] : "2015/11/16"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])	Metaanálisis ECA Últimos 5 años Texto Completo Humanos	7 (2 excluidos + 5 incluidos)	Calidad y pertinencia. Acceso al texto completo ECA Actualizado diciembre 2014. Intervenciones terapéuticas de curación. Idioma: Inglés	Omar MT, Alghadir A, Al-Wahhabi KK, Al-Askar AB. Efficacy of shock wave therapy on chronic diabetic foot ulcer: a single-blinded randomized controlled clinical trial. <i>Diabetes Res Clin Pract.</i> 2014 Dec; 106(3):548-54.

Base de datos	Términos clave	Ecuación de búsqueda	Filtros	Número de documentos obtenidos	Criterios de selección	Documentos revisados INCLUIDOS
					<p>Calidad y pertinencia.</p> <p>Acceso al texto completo</p> <p>ECA</p> <p>Actualizado enero 2014.</p> <p>Intervenciones terapéuticas de curación.</p> <p>Idioma: Inglés</p>	<p>Mohajeri-Tehrani MR, Nasiripoor F, Torkaman G, Hedayati M, Annabestani Z, Asadi MR. Effect of low-intensity direct current on expression of vascular endothelial growth factor and nitric oxide in diabetic foot ulcers. <i>J Rehabil Res Dev.</i> 2014 Jan; 51(5):815-24.</p>
					<p>Calidad y pertinencia.</p> <p>Acceso al texto completo (préstamo interbibliotecario).</p> <p>ECA</p> <p>Actualizado noviembre 2014.</p> <p>Intervenciones terapéuticas de curación.</p> <p>Idioma: Inglés</p>	<p>You HJ, Han SK, Rhie JW. Randomised controlled clinical trial for autologous fibroblast-hyaluronic acid complex in treating diabetic foot ulcers. <i>J Wound Care.</i> 2014 Nov; 23(11):521,2, 524, 526-30.</p>
					<p>Calidad y pertinencia.</p> <p>Acceso al texto completo (préstamo interbibliotecario).</p> <p>ECA</p> <p>Actualizado octubre 2014.</p> <p>Intervenciones terapéuticas de curación.</p> <p>Idioma: Inglés</p>	<p>Lavery LA, Fulmer J, Shebetka KA, Regulski M, Vayser D, Fried D, et al. The efficacy and safety of Grafix® for the treatment of chronic diabetic foot ulcers: results of a multi-centre, controlled, randomised, blinded, clinical trial. <i>Int Wound J.</i> 2014 Oct; 11(5):554-60.</p>
					<p>Calidad y pertinencia.</p> <p>Acceso al texto completo.</p> <p>Metaanálisis</p> <p>Actualizado octubre 2014.</p> <p>Intervenciones terapéuticas de curación.</p> <p>Idioma: Inglés</p>	<p>Zhao XH, Gu HF, Xu ZR, Zhang Q, Lv XY, Zheng XJ, et al. Efficacy of topical recombinant human platelet-derived growth factor for treatment of diabetic lower-extremity ulcers: Systematic review and meta-analysis. <i>Metabolism.</i> 2014 Oct; 63(10):1304-13.</p>

Base de datos	Términos clave	Ecuación de búsqueda	Filtros	Número de documentos obtenidos	Criterios de selección	Documentos revisados INCLUIDOS
PubMed	<i>Diabetic foot treatment</i>	((“diabetic foot”[MeSH Terms] OR (“diabetic”[All Fields] AND “foot”[All Fields]) OR “diabetic foot”[All Fields] OR (“diabetic”[All Fields] AND “foot”[All Fields] AND “ulcer”[All Fields]) OR “diabetic foot ulcer”[All Fields]) AND (“therapy”[Subheading] OR “therapy”[All Fields] OR “treatment”[All Fields] OR “therapeutics”[MeSH Terms] OR “therapeutics”[All Fields])) AND ((Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp]) AND “loattrfree full text”[sb] AND “2010/11/20”[PDat] : “2015/11/18”[PDat] AND “humans”[MeSH Terms])	Metaanálisis	7	Calidad y pertinencia. Acceso al texto completo (préstamo interbibliotecario). Metaanálisis Actualizado agosto 2014. Intervenciones terapéuticas de curación. Idioma: Inglés	Sun X, Jiang K, Chen J, Wu L, Lu H, Wang A, et al. A systematic review of maggot debridement therapy for chronically infected wounds and ulcers. <i>Int J Infect Dis.</i> 2014 Aug;25:32-7
			ECA Últimos 5 años Texto completo Humanos	(5 excluidos + 2 incluidos)	Calidad y pertinencia. Acceso al texto completo. ECA Actualizado junio 2014. Intervenciones terapéuticas de curación. Idioma: Inglés	Zhang J, Guan M, Xie C, Luo X, Zhang Q, Xue Y. Increased growth factors play a role in wound healing promoted by noninvasive oxygen-ozone therapy in diabetic patients with foot ulcers. <i>Oxid Med Cell Longev.</i> 2014 Jun;2014:273475
PubMed	<i>Evidence-Based Approach to Advanced Wound Care Products</i>	Evidence-Based[Title] AND Approach[Title] AND Advanced[Title] AND Wound[Title] AND Care[Title] AND Products[Title]	Metaanálisis ECA Últimos 5 años Texto completo Humanos	1 (1 incluido)	Calidad y pertinencia. Acceso al texto completo (préstamo interbibliotecario). Revisión sistemática con ECA. Actualizado septiembre 2015. Intervenciones terapéuticas de curación. Idioma: Inglés	Robbins JM, Dillon J. Evidence-Based Approach to Advanced Wound Care Products. <i>J Am Podiatr Med Assoc.</i> 2015 Sep;105(5):456-67

Base de datos	Términos clave	Ecuación de búsqueda	Filtros	Número de documentos obtenidos	Criterios de selección	Documentos revisados INCLUIDOS
PubMed	<i>Diabetic ulcer foot therapy</i>	(diabetic[All Fields] AND ("foot ulcer"[MeSH Terms] OR ("foot"[All Fields] AND "ulcer"[All Fields]) OR "foot ulcer"[All Fields] OR ("ulcer"[All Fields] AND "foot"[All Fields])) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields])) AND ((Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp]) AND "loattrfree full text"[sb] AND "2010/12/31"[PDat] : "2015/12/29"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])	Metaanálisis	3 (2 incluidos + 1 excluido)	Calidad y pertinencia. Acceso al texto completo. ECA. Actualizado diciembre 2014. Intervenciones terapéuticas de curación. Idioma: Inglés	Jones MS, Rivera M, Puccinelli CL, Wang MY, Williams SJ, Barber AE. Targeted amino acid supplementation in diabetic foot wounds: pilot data and a review of the literature. <i>Surg Infect (Larchmt)</i> . 2014 Dec;15(6):708-12
			Últimos 5 años Texto completo Humanos		Calidad y pertinencia. Acceso al texto completo. ECA. Actualizado abril 2014. Intervenciones terapéuticas de curación. Idioma: Inglés	Zelen CM, Serena TE, Snyder RJ. A prospective, randomised comparative study of weekly versus biweekly application of dehydrated human amnion/chorion membrane allograft in the management of diabetic foot ulcers. <i>IntWound J</i> . 2014 Apr; 11(2):122-8.

growth factor and nitric oxide in diabetic foot ulcers" (Enero 2014)⁷:

Mohajeri-Tehrani, M.R. et al. investigó el efecto de la baja intensidad catódica de corriente continua en la liberación del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y óxido nítrico (NO). Se compararon veinte pacientes diabéticos con DFU con trece sujetos sanos. Los pacientes diabéticos se dividieron: grupo estimulación eléctrica (ES) y grupo placebo con diez pacientes respectivamente. En el grupo ES se aplicó una intensidad umbral sensorial ($1,48 \pm 0,98$ mA) durante una hora diaria, tres días por semana, cuatro semanas (doce sesiones). El nivel basal de VEGF fue superior en los pacientes estimulados (100pg/ml) que en el placebo (80pg/ml) y el sano (60mg/dl). El NO fue significativamente menor en los diabéticos

(ES=40 μ M; Placebo=45 μ M) que en el grupo de sujetos sanos (60 μ M). La superficie de la herida se redujo en el grupo ES tras finalizar la terapia. Los resultados del estudio apoyan el uso de ES en el tratamiento de DFU.

b) "*A prospective, randomised comparative study of weekly versus biweekly application of dehydrated human amnion/chorion membrane allograft in the management of diabetic foot ulcers*" (Abril 2014)⁸:

El objetivo de *Zelen, C.M. et al.* fue determinar si la aplicación semanal del sustituto de piel humana derivado de membrana amniótica-coriónica deshidratada (dHACM) reduce el tiempo de curación con mayor eficacia que la aplicación quincenal en las DFU. Los 40 pacientes del estudio se dividieron en dos

grupos, uno tratado semanalmente y otro quincenalmente. El 92,5% de las úlceras cicatrizó completamente y el tiempo de curación estuvo comprendido entre 21 y 35 días. Todos, menos un paciente, presentaron una disminución superior al 50% del tamaño de la herida en los primeros 28 días de tratamiento. No obstante el tiempo hasta la curación fue más corto para los que recibieron la aplicación semanal. Estos resultados validan el uso de dHACM como tratamiento eficaz para las DFU y muestran que las heridas tratadas con aplicación semanal curan más rápido.

c) *“Beneficios de la intervención con ozonoterapia en pacientes con pie diabético neuroinfecioso”* (Junio 2014)⁹:

Álvarez Duarte, H. *et al.* llevó a cabo un ECA con el objetivo de valorar los beneficios de la intervención con ozono (O₃) en pacientes con DFU. Para ello se dividieron aleatoriamente los 150 pacientes en tres grupos: grupo I, tratado con ozono 21 días; grupo II, tratado con antibióticos; grupo III, combinación de ambas terapias. La mejoría de las lesiones superó el 75%, superior en los grupos II (84%) y III (86%). Las amputaciones de miembros inferiores no sobrepasaron el 9% y la estancia hospitalaria media fue inferior en el grupo de terapia combinada (19,06 días) en comparación con los otros dos grupos (33,44 días). Los resultados obtenidos revelan que existe un efecto sinérgico del O₃ con antibioterapia y se valora como beneficiosa la aplicación de esta terapia en DFU.

d) *“Increased growth factors play a role in wound healing promoted by noninvasive oxygen-ozone therapy in diabetic patients with foot ulcers”* (Junio 2014)¹⁰:

Zhang, J. *et al.* realizó ECA en pacientes con DFU para evaluar los efectos de la terapia con ozono (O₃) en la curación y las expresiones del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento transformante β (TGF- β) y factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). Se incluyeron en el estudio 50 pacientes diabéticos y se asignaron al azar en dos grupos: ozono y control, con 25 pacientes respectivamente. El tratamiento con oxígeno-ozono promueve significativamente la tasa de cicatrización de la herida. Se observaron expresiones más altas de VEGF, TGF- β

y PDGF. Los resultados muestran que la eficacia del tratamiento con O₃ para la curación de úlceras del pie diabético puede ser debido a la mayor expresión de factores de crecimiento endógenos.

e) *“Diabetic foot ulcer: an evidence-based treatment update”* (Julio 2014)¹¹:

Esta revisión sistemática de Braun, L.R. *et al.* analizó diferentes métodos para el tratamiento de DFU. La descarga con yeso o férula de contacto total (TCC) era considerado el patrón de oro para muchos, pero presenta numerosas limitaciones por la necesidad de personal capacitado para su colocación y retirada, puede causar traumatismos y está contraindicado si infección, insuficiencia arterial o problemas de equilibrio. Por este motivo, menos del 2% de los especialistas lo utilizan. El yeso de contacto instantáneo (TCC instantáneo) puede ser igual de eficaz. El problema principal, en cualquiera de los casos, es la falta de adherencia al tratamiento, por lo que, el mejor dispositivo es el que se adapta mejor al usuario. Por otro lado, en DFU es preferible el desbridamiento quirúrgico, ya que estimula la velocidad de curación al facilitar la cicatrización.

Un metaanálisis evaluó diversas modalidades electrofísicas, encontrando evidencia estadísticamente significativa para apoyar el uso de la estimulación eléctrica, que demostró tendencia a la curación. No obstante, la mayoría de los estudios fueron demasiado débiles metodológicamente o presentaron un tamaño de muestra insuficiente, por lo que no se pueden aportar resultados de peso. Los estudios revisados para la terapia con presión negativa (TPN) presentaron una evidencia moderada.

El tratamiento complementario con oxígeno hiperbárico (OHB) sistémico acelera la cicatrización de heridas mediante la reducción de la hipoxia tisular. Las dosis de oxígeno y el número de sesiones no están estandarizados y varían entre estudios. Esta terapia se utiliza con frecuencia, pero al no existir artículos que demuestren eficacia definitiva, este tratamiento sigue siendo objeto de debate.

Por otro lado, se demostró que el uso de plasma rico en plaquetas (PRP) es un tratamiento eficaz en combinación con otras terapias. Los queranocitos alogénicos neonatales lograron el cierre completo de la herida en el 100% de los casos frente al 69% de los pacientes del grupo control.

Las terapias tópicas con matriz de ácido hialurónico y queranocitos favorecieron la curación de la úlcera en comparación con la norma de cuidado. Por otro lado, se ha demostrado que la becaplermina, un factor de crecimiento epidérmico humano recombinante (EGFhr) aumenta la proporción de úlceras cicatrizadas y disminuye el tiempo de curación. En los artículos referidos a los sustitutos de piel de bioingeniería sólo pueden extraerse conclusiones limitadas, no obstante, los productos, *Derma-graft*, *Apligraf* y *Graftjacket* aumentan la probabilidad de remisión completa.

f) *“A systematic review of maggot debridement therapy for chronically infected wounds and ulcers”* (Agosto 2014)¹²:

Se realizó un metaanálisis para evaluar la terapia de desbridamiento biológico con larvas (MDT) en el tratamiento de heridas y úlceras crónicas por *Sun, X. et al.* MDT, como se revela en este estudio, es más eficaz y eficiente que los tratamientos usuales ya que, aumenta la tasa y reduce el tiempo de curación de DFU. MDT muestra un período de tiempo más largo libre de antibióticos y reduce el riesgo de amputación. Por lo tanto, MDT puede ser una alternativa viable en el tratamiento de úlceras crónicas diabéticas.

g) *“Efficacy of topical recombinant human platelet-derived growth factor for treatment of diabetic lower-extremity ulcers: systematic review and metaanalysis”* (Octubre 2014)¹³:

Zhao, X.H. et al. realizó una revisión sistemática y un metaanálisis para evaluar la eficacia clínica del factor de crecimiento humano recombinante derivado de plaquetas (rhPDGF) administrado por vía tópica en el tratamiento de las DFU. Se revisaron seis ECA comparando el tratamiento con rhPDGF sumado al estándar de cuidado, con el placebo y el buen cuidado de la herida. Los resultados mostraron que la tasa de curación completa fue mayor en el grupo rhPDGF. No obstante, se deja claro que son necesarios estudios adicionales para evaluar los efectos de rhPDGF sólo o en combinación con otros factores de crecimiento o apósitos cutáneos.

h) *“The efficacy and safety of Graftix® for the treatment of chronic diabetic foot ulcers: results of a multi-centre, controlled, randomised, blinded, clinical trial”* (Octubre 2014)¹⁴:

En el presente ECA, *Lavery, L.A. et al.* comparó la eficacia de Graftix®, una matriz humana viable diseñada para preservar los componentes de la membrana placentaria en un producto criopreservado, con la atención estándar de cuidado en DFU. La proporción de pacientes con cierre completo de la herida fue mayor en los pacientes que recibieron el producto (62%) en comparación con los controles (21%). La mediana de tiempo de curación fue de 42 días en Graftix® y 69±5 días en los controles. Hubo menos pacientes Graftix® con efectos adversos (44% vs. 66%) e infecciones de la herida (18% vs. 36,2%). Por lo tanto, el tratamiento con esta terapia mejoró significativamente la curación de las DFU.

i) *Randomised controlled clinical trial for autologous fibroblast-hyaluronic acid complex in treating diabetic foot ulcers”* (Noviembre 2014)¹⁵:

Con este ECA, *You, H.J. et al.* se propuso evaluar la eficacia y seguridad del complejo de ácido hialurónico-fibroblastos autólogos para el tratamiento de DFU. Se seleccionaron 63 pacientes, 31 en el grupo de tratamiento y 32 en el grupo control. La curación completa se logró en el 84% (26/31) en el grupo tratado y en el 34% (11/32) en el control. Los tiempos necesarios para la curación completa fueron 36,4±17,6 y 47,4±13,1 días en los grupos de tratamiento y control respectivamente. Por lo tanto, añadir este complejo al cuidado estándar de las úlceras, puede resultar beneficioso, seguro y eficaz para el paciente. La efectividad de este complejo puede ser incluso superior a la de otros equivalentes de productos de piel aloténica.

j) *“Efficacy of shock wave therapy on chronic diabetic foot ulcer: a single-blinded randomized controlled clinical trial”* (Diciembre 2014)¹⁶:

Omar, M.T. et al. evaluó la eficacia de la terapia extracorpórea con ondas de choque (TOCH) en las DFU crónicas. 38 pacientes con 45 DFU crónicas fueron asignados aleatoriamente: gru-

po TOCH (19 pacientes / 24 DFU) y grupo control (19 pacientes / 21 DFU). Los resultados mostraron una curación completa en 33,3% y 54% en los grupos con TOCH y 14,28% y 28,5% en el grupo control tras las intervenciones de la semana 8 y 20, respectivamente. El tiempo de curación medio fue menor en el grupo TOCH que en el grupo control ($64,5 \pm 8,06$ días, vs. $81,17 \pm 4,35$ días). Por lo tanto, este estudio confirma que TOCH tiene un beneficio potencial en el tratamiento de las DFU.

k) “*Targeted amino acid supplementation in diabetic foot wounds: pilot data and a review of the literature*” (Diciembre 2014)¹⁷:

El presente ECA, de Jones, M.S. et al., pretendió demostrar la eficacia de Targeted en el tratamiento de DFU mediante la producción de colágeno. Targeted es un suplemento de aminoácidos (arginina, glutamina y beta-hidroxibeta-metilbutirato –HMB-) que propicia el aumento de las concentraciones de hidroxipropilina del tejido, un componente importante del colágeno. Para el estudio, nueve pacientes se aleatorizaron de forma prospectiva para ser parte de un grupo placebo o de tratamiento. El segundo mostró mayor concentración de hidroxipropilina después de la terapia. El porcentaje de cambio medio en la concentración de hidroxipropilina en el tejido fue +67,8% en el grupo tratado y -78,4% en el grupo control. Además, se produjo una disminución del tiempo de cicatrización de la herida. Los resultados del estudio indican que la administración de esta terapia puede mejorar la curación de DFU a través de la producción de colágeno.

l) “*Evidence-based approach to advanced wound care products*” (Septiembre 2015)¹⁸:

Robbins, J.M. et al. llevó a cabo una revisión sistemática con ECA para medir el nivel de evidencia de algunos de los tratamientos existentes. Respecto a la descarga, el método más estudiado ha sido el yeso o férula de contacto total (TCC) considerado como el estándar de oro. Se demostró que TCC curó un mayor porcentaje de úlceras en menos tiempo. Después se confrontó con el yeso o férula de contacto instantáneo (TCC instantáneo) evidenciando que, ambos métodos eran comparables con respecto a la descarga y cicatrización

de heridas, la principal diferencia es que TCC es más voluminoso y molesto que la TCC instantánea, por lo que la segunda favorecería una mayor adhesión al tratamiento.

La presión negativa tópica fue comparada con la atención estándar, demostrando moderada evidencia en el porcentaje de heridas curadas y baja evidencia en el tiempo de cicatrización. Por otro lado, en relación a la terapia de oxígeno hiperbárico, un estudio demostró que dos de los 14 pacientes sanaron completamente su úlcera en dos semanas en comparación con ninguno de los 13 que recibieron atención estándar.

Respecto al tratamiento con colágeno, sólo un estudio mejoró significativamente la curación de las DFU. Los cuatro textos revisados se calificaron de poca calidad, por lo que se puede decir que hay un bajo nivel de evidencia para apoyar el uso de estos productos. Se revisaron artículos en los que se utilizó *Dermagraft*, demostrando un bajo nivel de evidencia para el tratamiento de DFU.

Por último, se descubrió que los factores de crecimiento derivados de plaquetas (PDGF) tenían algún beneficio en comparación con la atención estándar, pero los resultados de los 9 artículos revisados fueron heterogéneos, por lo que se tradujo en un bajo nivel de evidencia.

3. Discusión

Con respecto a la ozonoterapia, los dos artículos revisados encontraron como beneficiosa esta terapia, ya que se promueve la cicatrización de la herida y la liberación endógena de VEGF, TGF- β y PDGF^{9,10}. No obstante, según Zhang, J. et al. la aplicación local de factores de crecimiento ha demostrado una leve eficacia, por lo que puede ser más importante estimular la expresión de factores de crecimiento endógenos en el sitio local de la herida como se demuestra en su estudio¹⁰. Por el contrario, el metaanálisis de Zhao, X.H. et al. concluyó una significativa mayor tasa de curación completa en pacientes tratados con PDGF administrado de forma local¹³. Sin embargo, la revisión sistemática del año 2015, demostró que existe baja evidencia para el uso de PDGF en el cuidado de la úlcera diabética¹⁸.

La liberación de factores de crecimiento también puede ser estimulada gracias a terapias electrofísicas como la corriente continua de baja intensidad catódica. Según Mohajeri-

Tehrani, M.R. et al. esta terapia aumenta eficazmente el nivel plasmático de VEGF y NO en las úlceras diabéticas de forma endógena⁷, coincidiendo con *Zhang, J. et al.* y su artículo¹⁰.

Continuando con el tema de las terapias electrofísicas, las ondas de choque redujeron de forma significativa el tamaño de la herida y la mediana de tiempo de curación, demostrando que puede ser útil para el tratamiento de las úlceras del pie diabético¹⁶, sin embargo, la revisión sistemática de 2014 afirma que los estudios de TOCH fueron de calidad moderada, sin evidencia suficiente para apoyar ensayos aleatorizados superiores¹¹.

La terapia de presión negativa mostró evidencia moderada en la curación de las DFU¹¹. En la revisión sistemática del año 2015, se apoyó lo anterior, matizando que se trata de un bajo nivel de evidencia¹⁸. El oxígeno hiperbárico mostró baja evidencia científica^{11,18} debido a la falta de homogeneidad de los artículos.

Respecto a los sustitutos de piel de bioingeniería, todos los productos revisados demostraron ser efectivos como terapia segura y eficaz en el tratamiento de las DFU^{8,14,15}. La revisión sistemática de 2014, extrajo conclusiones limitadas de seis estudios, no obstante, *Dermagraft*, una matriz extracelular de fibroblastos humanos, aumenta la probabilidad de curación completa¹¹. Por el contrario, *Robbins, J.M. et al.* afirmó que este producto tiene baja evidencia en el cuidado de estas heridas¹⁸. El ECA de *You, H.J. et al.* indicó que el complejo de ácido hialurónico-fibroblastos humanos autólogos puede ofrecer un tratamiento fiable para las DFU¹⁵, hecho que apoya a *Dermagraft* por contener fibroblastos y al ácido hialurónico como terapia tópica que ha demostrado tendencia a la curación¹¹.

El producto Targeted, como productor indirecto de liberación de colágeno mostró mejoras en la cicatrización de DFU¹⁷, sin embargo, de las terapias investigadas en la revisión sistemática del 2015, ninguna reveló evidencia suficiente¹⁸.

En relación al estándar de cuidado, existen varios tipos de desbridamiento, *Braun, L.R. et al.* y *Lavery, L.A. et al.* defienden el método quirúrgico como el más eficaz y seguro en el tratamiento de DFU^{11,14}. Sin embargo, la terapia con larvas (desbridamiento biológico) ha ganado peso al demostrar que acorta el tiempo de curación y aumenta la tasa de remisión total¹². Por otro lado, la revisión sistemática de 2014 defendió el TCC instantáneo como mejor

método de descarga en las DFU¹¹, por el contrario, *Robbins, J.M. et al.* sostiene que tanto el TCC como el TCC instantáneo pueden ser útiles en el tratamiento de heridas diabéticas crónicas¹².

3.1. Fortalezas y limitaciones

La comparación de diferentes modalidades de tratamiento es difícil ya que los estudios existentes no están estandarizados. En particular, esta revisión se centra exclusivamente en el tratamiento y pruebas de apoyo que defienden los resultados y excluye otros datos que pueden ser críticos para la toma de decisiones como el coste o la reproductividad. También se debe reconocer la limitación que supone incluir únicamente documentos escritos en inglés y español y el hecho de que la mayoría de los artículos no cuentan con estudios precedentes.

No obstante, la presente revisión se ha realizado con una alta evidencia científica, ya que se han utilizado ECA y metaanálisis de los años 2014 y 2015, dos de los tipos de estudios más fiables, gracias a los cuales, se ha centrado el tema en estudio y se ha conseguido extraer resultados con gran notoriedad.

Las terapias avanzadas proporcionan un coste considerablemente superior en comparación con las medidas estándar de cuidado, sin embargo, estos costes podrían justificarse, ya que si los tratamientos invocan a la curación rápida se reducirían los costes médicos totales asociados a las visitas clínicas frecuentes y sus tratamientos.

Se debe tener en cuenta que la gestión de las DFU es un gran desafío para el personal sanitario, ya que no existe un tratamiento ideal para todos los pacientes en todas las situaciones. La tasa y tiempo de curación, costes del material y facilidad de uso deberían ser considerados al seleccionar la terapia. Un punto final común para evaluar el tratamiento de cuidado de las heridas es la velocidad de cicatrización.

Aunque la evidencia puede ser baja o insuficiente, no significa que los productos no funcionen, más bien, quiere decir que los estudios hasta la fecha no han sido capaces de demostrar altos niveles de evidencia. Este enigma debe ser revisado y analizado para asegurarse de que se toman decisiones racionales con los pacientes y considerar los recursos infinitos existentes.

3.2. Líneas de investigación y aspectos poco explorados

El oxígeno hiperbárico (OHB) se utiliza con frecuencia pero, debido a la falta de estudios, este tratamiento está en controversia. Se necesitan más investigaciones para definir la población de pacientes que se beneficiaría de esta terapia. Además, su utilidad puede ser limitada a corto plazo, por lo que el seguimiento debe estudiarse más a fondo, ya que puede tener implicaciones significativas en la rentabilidad de esta intervención.

Por otro lado, con el aumento de la aceptación pública y la conciencia médica, MDT podría ser utilizado más ampliamente para infecciones superficiales en el futuro. Se trata de un método relativamente barato y puede ahorrar costes médicos y reducir la ocupación de los hospitales y consultas médicas. Además, presenta escasas complicaciones.

A pesar de la fuerte evidencia de apoyo a los efectos útiles de ES para la gestión de heridas crónicas, los mecanismos de estos efectos aún no se entienden completamente. Por otro lado, muchos de los temas estudiados no cuentan con ensayos precedentes que aporten resultados para apoyarlos.

En conclusión, son necesarios más estudios para cada uno de los productos revisados, de tal forma que se valide su método de actuación y fiabilidad en el tratamiento de las DFU.

3.3. Recomendaciones para la práctica clínica

Cualquier terapia debe escogerse en función de las necesidades y características del paciente, fomentando el cumplimiento terapéutico y la curación.

El personal de enfermería es el encargado de prevenir las DFU, haciendo hincapié en el control correcto de la diabetes, manteniendo cifras de glucemia entre los valores normales, seguir una dieta adecuada, realizar ejercicio, autocontrolar la glucemia y asistir a los controles del equipo multidisciplinario. El enfermero debe asegurarse del acceso de los diabéticos y sus familiares a los programas de educación y tratamiento de forma regular y sistemática,

combinando estrategias individuales y colectivas.

Cuando se ha desarrollado la úlcera, el enfermero pretende lograr un buen manejo de la misma, con acciones individualizadas, donde se deben planear estrategias para lograr la independencia del paciente, la curación de la herida o la instauración de un tejido de granulación sano y educar al usuario en la remisión de la lesión y prevención de nuevas úlceras. El enfermero trabaja en colaboración con otros profesionales, siendo el procurador principal de cuidados de la úlcera, ya que se encarga de las curas y el control del dolor mediante la administración del tratamiento médico prescrito. Este hecho lleva a estos profesionales a conocer profundamente todos los tratamientos existentes para el manejo de las úlceras del pie diabético, así como su funcionamiento y finalidad, los resultados esperados y los posibles efectos adversos.

Para finalizar, se debe tener en cuenta que, los hallazgos de estos estudios han de ser confirmados y ampliados con ensayos posteriores y datos de seguimiento a largo plazo para validar la durabilidad de las heridas cicatrizadas. Se requieren estudios de eficacia comparativos adicionales con un tamaño de muestra significativo que confronten los tratamientos seleccionados con otros para demostrar su eficacia y seguridad.

4. Conclusiones

Existen múltiples tratamientos para las DFU y, gracias a los avances médicos, cada vez existe un número mayor de ellos. Entre los más importantes y novedosos, se debe destacar la ozonoterapia, terapias electrofísicas como la electroestimulación, las ondas de choque, el oxígeno hiperbárico o la presión negativa, el colágeno, factores de crecimiento y equivalentes de piel biológica.

No existe un protocolo específico de actuación, por lo que se debe ajustar el tratamiento a las necesidades y características del paciente a fin de conseguir los mayores beneficios, entre los que se encuentra la curación total de la úlcera diabética.

Bibliografía

1. Pallardo Sánchez LF, Lucas Morante T, Marazuela Azpiroz M, Rovira Loscos A. Diabetes. Clasificación y diagnóstico. In: Herrero Pombo JL, editor. *Endocrinología Clínica*. 2nd ed. España: Diaz Santos; 2010. p. 257.
2. Jara Albarrán A. Diabetes Mellitus. Clasificación. Epidemiología. In: Sanchez García-Cervigón P, Jara Albarrán A, editors. *Endocrinología*. 2nd ed. Argentina, Colombia, España, México, Venezuela: Panamericana; 2010. p. 617.
3. Organización Mundial de la Salud (OMS) [Internet]. OMS; 2015 [updated Enero 2015; cited 14/10/2015]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/>.
4. Gabriel S. ¿Por qué debemos preocuparnos del pie diabético?: Importancia del pie diabético. [Internet]. 2013 [cited 28 Sept 2015]; 141:1464. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872013001100014&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872013001100014>.
5. Instituto Nacional de Estadística [Internet]. España; 2011 [updated 2011; cited 14/10/2015]. Available from: <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do>.
6. Jara Albarrán A. Pie diabético. In: De la Cruz Fernández, M.J., Calle A, editors. *Endocrinología*. 2nd ed. Argentina, Colombia, España, México, Venezuela: Panamericana; 2010. p. 703.
7. Mohajeri-Tehrani MR, Nasiripoor F, Torkaman G, Hedayati M, Annabestani Z, Asadi MR. Effect of low-intensity direct current on expression of vascular endothelial growth factor and nitric oxide in diabetic foot ulcers. *J Rehabil Res Dev*. 2014; 51(5):815-24.
8. Zelen CM, Serena TE, Snyder RJ. A prospective, randomised comparative study of weekly versus biweekly application of dehydrated human amnion/chorion membrane allograft in the management of diabetic foot ulcers. *Int Wound J*. 2014 Apr; 11(2):122-8.
9. Álvarez Duarte H, Hernández Carretero J, Arpajón Peña Y, Gálvez Valcárcel JR, Reynaldo Concepción D, Jay Carbonell VG. Beneficios de la intervención con ozonoterapia en pacientes con pie diabético neuroinfecioso. *Revista Cubana de Angiología y Cirugía Vascular*. 2014 Jun; 15(1):12-21.
10. Zhang J, Guan M, Xie C, Luo X, Zhang Q, Xue Y. Increased growth factors play a role in wound healing promoted by noninvasive oxygen-ozone therapy in diabetic patients with foot ulcers. *Oxid Med Cell Longev*. 2014; 2014:273475.
11. Braun LR, Fisk WA, Lev-Tov H, Kirsner RS, Isseroff RR. Diabetic foot ulcer: an evidence-based treatment update. *Am J Clin Dermatol*. 2014 Jul; 15(3):267-81.
12. Sun X, Jiang K, Chen J, Wu L, Lu H, Wang A, et al. A systematic review of maggot debridement therapy for chronically infected wounds and ulcers. *Int J Infect Dis*. 2014 Aug; 25:32-7.
13. Zhao XH, Gu HF, Xu ZR, Zhang Q, Lv XY, Zheng XJ, et al. Efficacy of topical recombinant human platelet-derived growth factor for treatment of diabetic lower-extremity ulcers: Systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2014 Oct; 63(10):1304-13.
14. Lavery LA, Fulmer J, Shebetka KA, Regulski M, Vayser D, Fried D, et al. The efficacy and safety of Graftex® for the treatment of chronic diabetic foot ulcers: results of a multi-centre, controlled, randomised, blinded, clinical trial. *Int Wound J*. 2014 Oct; 11(5):554-60.
15. You HJ, Han SK, Rhie JW. Randomised controlled clinical trial for autologous fibroblast-hyaluronic acid complex in treating diabetic foot ulcers. *J Wound Care*. 2014 Nov; 23(11):521,2, 524, 526-30.
16. Omar MT, Alghadir A, Al-Wahhabi KK, Al-Askar AB. Efficacy of shock wave therapy on chronic diabetic foot ulcer: a single-blinded randomized controlled clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 Dec; 106(3):548-54.
17. Jones MS, Rivera M, Puccinelli CL, Wang MY, Williams SJ, Barber AE. Targeted amino acid supplementation in diabetic foot wounds: pilot data and a review of the literature. *Surg Infect (Larchmt)*. 2014 Dec; 15(6):708-12.
18. Robbins JM, Dillon J. Evidence-Based Approach to Advanced Wound Care Products. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2015 Sep; 105(5):456-67.